

München, 1960

**Die Vermehrung von
Erythrocytenzahl und Hämoglobin
bei vermindertem
Sauerstoff-Partialdruck in der
Atmosphäre als biologischer
Regelungsvorgang**

Darius Shirvani-Nejad



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0109

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. R. Wagner

**Die Vermehrung von
Erythrocytenzahl und Hämoglobin
bei vermindertem
Sauerstoff-Partialdruck in der
Atmosphäre als biologischer
Regelungsvorgang**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Darius Shirvani-Nejad
aus Tabriz/Iran

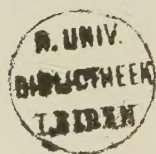
München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Referent:	Priv. Doz. Dr. E. KAPAL
2. Referent:	Professor Dr. R. WAGNER
Dekan:	Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 21.6.1960

ALS ERINNERUNG AN MEINE
STUDIENJAHRE IN DEUTSCHLAND
HERRN UND FRAU OPPELT
GEWIDMET



Bei der Analyse biologischer Regulationsvorgänge zeigte sich in jüngster Zeit vielfach das Bestehen zunächst überraschender Analogien zwischen gewissen technischen Einrichtungen und den Mechanismen, welche im lebenden Organismus zur Konstanthaltung von Grössen gegen von aussen einwirkende Störkräfte oder zur Anpassung an Änderungen der Umweltbedingungen wirksam sind. Unter anderem ist es vor allem ein gemeinsames Kennzeichen bei der technischen und biologischen "Regelung", dass die Vorgänge, welche zur Konstanthaltung oder Anpassung einer Grösse notwendig sind, in einem in sich geschlossenen Kreis ablaufen; die geregelte Grösse wird durch Messvorrichtungen laufend überwacht, Änderungen ihres "Sollwertes" setzen über ein Verstellsystem entsprechende Korrekturmassnahmen in Gang. Die geregelte Grösse wirkt somit auf sich selbst zurück.

Nachdem R. WAGNER erstmals schon 1925/27 Existenz und Wirkung eines derartigen geschlossenen "Rückkoppelungskreises" für die Anpassung von Willkürbewegungen an aus der Umwelt wirksame Kräfte nachgewiesen hatte, zeigte er später die Wirksamkeit des gleichen Prinzips und seine Analogien zu technischen Regelsystemen bei der Regelung des Blutdrucks auf. In weiteren Arbeiten befasste sich der Autor mit den Vorgängen bei der Regelung von Atmung, Körpertemperatur und Salzkonzentration in Blut und Geweben und betrachtete unter dem gleichen übergeordneten Gesichtspunkt Gewebswachstum, Blutzuckerregulation und Pupillomotorik. Auch andere Autoren griffen das Problem auf, das inzwischen durch den offensichtlich grossen heuristischen Wert der neuen Betrachtungsweise sowie durch die Entwicklung der Regeltechnik und die von N. WIENER 29) in seiner "Kybernetik" entwickelten Gedankengänge zunehmend an Aktualität gewonnen hatte, z.B. v. HOLST 8), MITTELSTAEDT 15), HENSEL 7), DRISCHEL 5), SCHAEFER 19), GÖPFERT 6), RANKE 17), KÜPFMÜLLER 12), POKLEKOWSKI 16).

R. WAGNER 26) hat wiederholt darauf hingewiesen, dass Regelvorgänge nicht nur an das Vorhandensein nervöser Kommunikationswege gebunden sind, wie z.B. bei der Regelung der Willkürbewegung, sondern dass sie sich ebenso auch in Systemen mit humoraler Signalübermittlung abspielen können, wie es z.B. bei der Regelung des Blutzuckerspiegels der Fall ist. Selbst in kleinstem Bereich und sicher ohne Beteiligung nervöser Zentralstellen findet offensichtlich noch eine Regelung im Sinne der durch die Technik gegebenen Definition statt, z.B. dann, wenn die Verlängerung der Diffusionswege beim Wachstum der Zelle über eine "Stoffwechselnot" des Zellkernes zur Zellteilung und damit zu einer Normalisierung der Diffusionsverhältnisse führt.

In gleicher Weise lässt sich die Vermehrung der Erythrocytenzahl bei längerem Aufenthalt in grossen Höhen verstehen. Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins wird entsprechend seiner Dissoziationskurve mit dem in der Höhe abnehmenden Sauerstoffpartiardruck in der atmosphärischen Luft geringer. Setzt man voraus, dass die erythropoetischen Zellen des Knochenmarks vor allen anderen Zellen des Organismus gegen Sauerstoffmangel empfindlich sind und dass dieser Mangel als Zellteilungsreiz wirksam wird, dann erklärt sich die Höhenpolyglobulie und die damit verbundene Zunahme des Hämoglobins im Blut als Folge eines Regelvorgangs, dessen Aufgabe es ist, den Wert der gesamten im Blut transportablen Sauerstoffmenge auch unter veränderten Umweltbedingungen konstant zu halten. Die Zulässigkeit der Annahme, dass gewisse Zellen eines funktionellen Systems alle anderen Zellen des Organismus an Empfindlichkeit gegen bestimmte Zustandsänderungen in ihrer Umgebung übertreffen, wurde von R. WAGNER 26) wiederholt begründet: die β -Zellen der Pankreasinseln sind wahrscheinlich der "locus minoris resistentiae" im Organismus für erhöhtes Traubenzuckerangebot im Blut und reagieren darauf mit einer Stoffwechselsteigerung, die auf dem Wege über eine Zinkabsorption zur Freisetzung von Insulin führt; die Zellen des Atemzentrums in der Medulla oblongata sprechen als erste auf eine Zunahme der CO_2 -Spannung bzw. eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut mit erhöhter Aktivität an, die eine Vergrösserung des Atemminutenvolumens bewirkt.

Ein weiterer Gesichtspunkt ergibt sich nach R. WAGNER 26) aus der Betrachtung biologischer Vorgänge als Regelmechanismen: die vollkommene Kompensation von Störkräften kann in bestimmten, in der Technik als Regler mit Stellungszuordnung bezeichneten Systemen niemals gelingen. Eine Abweichung der geregelten Grösse von ihrem Sollwert durch die Einwirkung von Störkräften ist Voraussetzung für das Funktionieren des Reglers. Bleibt die Regelgrösse von vornherein konstant, wirken auf sie keinerlei Störkräfte ein oder können solche keinen Einfluss auf sie nehmen, dann ist eine Regelung unnötig und sinnlos. Daraus folgt, dass ein Störeinfluss zu jeder gegebenen Zeit vorhanden und wirksam sein muss, wenn eine Regelung überhaupt stattfinden soll. Es muss, wie R. WAGNER 26) es ausgedrückt hat, ein "Restreiz" auch dann bestehen bleiben, wenn das Ziel der Regelung erreicht zu sein scheint. Dieser Restreiz kann freilich so gering sein, dass er bei oberflächlicher Betrachtung nicht bemerkt wird oder überhaupt unterhalb der Messbarkeit liegt. Das Bestehenbleiben eines Restreizes geht z.B. für die Temperaturregelung aus Untersuchungen von THAUER 23) und für die Optomotorik von Insekten aus Experimenten von MITTELSTAEDT 15) hervor und kann auch für das Atemzentrum als sehr wahrscheinlich angenommen werden.

Wenn die vermehrte Neubildung von Erythrocyten im Knochenmark sowie deren Ausschüttung in das zirkulierende Blut bei Sauerstoffmangelatmung als Regelvorgang anzusehen ist, dann müsste auch hierbei ein Restreiz bestehen bleiben. Würde durch die Vermehrung der roten Blutkörperchen das Sauerstoff-Partiadruckgefälle zwischen Blut und Geweben auf den Wert eingestellt, der bei normalem Luftdruck vorhanden ist, d.h. würde eine hundertprozentige Kompensation der bei Höhengaufenthalt veränderten Umweltbedingungen erfolgen, dann entfielen auch die stärkere Anregung der Knochenmarkszellen zu Zellteilungen, welche durch die Sauerstoff-Mangelversorgung gegeben wird. Die Neubildung roter Blutkörperchen müsste dann auf das übliche Mass zurückgehen und damit würde auch ihre Zahl im zirkulierenden Blut wieder abnehmen. Die für die Sauerstoffversorgung des Organismus bei Höhengaufenthalt notwendige Polyglobulie könnte also nicht aufrechterhalten bleiben.

Der Restreiz selbst, d.h. das Bestehenbleiben einer gewissen Verminderung des Sauerstoff-Partiadruckgefälles zwischen Blut und Geweben kann dabei deshalb ausserordentlich gering sein, weil mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf, dass die erythropoetischen Zellen des Knochenmarks gegen Sauerstoffmangel vielfach empfindlicher sind als alle anderen Zellen des Organismus. Die durch den Regelvorgang erzielte, nur nahezu vollständige Kompensation des verminderten Sauerstoffangebotes in der atmosphärischen Luft kann dann für die Erhaltung der Funktionstüchtigkeit aller Gewebe durchaus zureichend sein, während die gleiche geringe Verminderung des Sauerstoff-Partiadruckgefälles für die blutbildenden Knochenmarkszellen noch einen Sauerstoffmangel darstellt, der sie zu erhöhter Aktivität, d.h. zu vermehrten Zellteilungen und damit zu stärkerer Produktion von Erythrocyten veranlasst.

Die Überprüfung der im folgenden zusammengestellten Ergebnisse von Blutuntersuchungen an Mensch und Tier bei Höhengaufenthalt soll unter dem Gesichtspunkt erfolgen, ob sie Schlüsse auf eine unvollständige Kompensation des Sauerstoffmangels durch die Erythrocyten- und Hämoglobinvermehrung zulassen, ob also das Fortbestehen eines Restreizes für die Blutneubildung nachgewiesen werden kann.

E R G E B N I S S E

Die Höhenpolyglobulie wurde 1890 durch VIAULT 25) in den Anden entdeckt und seither durch zahlreiche Autoren bestätigt. Die Polyglobulie scheint wie die Hyperventilation ein essentieller Anpassungsmechanismus zu sein, denn sie bleibt bestehen und ist auch bei den immer in der Höhe lebenden Einheimischen zu finden. Die Polyglobulie beginnt bei etwa 1.500 m deutlich zu werden und steigt bis 6.000 m in immer vermehrter Masse an. Die primäre Polyglobulie, welche nach SCHÖNHOLZER 21) und LÜTHY 21) hauptsächlich auf der Ausschwemmung von älteren, relativ kleinen hämoglobinreichen Zellen aus den Depots beruht, geht im Verlauf der ersten Woche allmählich in die zweite Phase über, welche durch das Auftreten grösserer, junger, etwas hämoglobinärmerer Zellen gekennzeichnet ist. Diese Zellen werden auf den Höhenreiz hin im Knochenmark neu gebildet, wobei die Zellbildung der Hämoglobinbildung etwas vorausgeht. Dies erklärt die vorübergehende leichte Senkung des Färbeindex, wie sie KRUPSKI 11) und ALMASY 11), WIESINGER 30) und ABBÜHL sowie SCHÖNHOLZER 21) und LÜTHY 21) feststellten.

Nach KRUPSKI 11) und ALMASY 11) (1937) braucht eine vermehrte Anzahl von roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter nicht notwendigerweise eine absolute Vermehrung im Organismus zu bedeuten, sondern kann ebenso gut eine relative Zunahme durch Eindickung des Serums zur Ursache haben. Beim Höhengaufenthalt ist aber eine wesentliche Veränderung der Zusammensetzung des Serums durch Wasserentzug nach Untersuchungen der Trockensubstanz, sowie nach Serum-Eiweissbestimmungen (DILL 4) u. a. 1937) nicht vorhanden. Man muss demnach die beobachtete Vermehrung einer absoluten Zunahme der zirkulierenden roten Blutkörperchen zuschreiben. Bei einer lückenlosen Verfolgung der Erythrocytenzahlen bei einem Aufenthalt am Jungfrauoch wurde von VERZAR 24) u. a. (1933) festgestellt, dass bereits in den ersten Stunden eine rasche und deutliche Vermehrung vorhanden ist, der aber nach einiger Zeit eine Abnahme erfolgt. Während dieser Zeit ist sowohl das Serumbilirubin als auch das Serumeisen erhöht, auch eine verminderte Resistenz der Erythrocyten in dieser Phase bekräftigt die Annahme einer Ausschüttung von Blutkörperchen aus den Depots mit einer sich anschliessenden erhöhten Hämolyse.

M E N S C H E N

In Südamerika wurden Versuche mit zweierlei Gruppen von Menschen gemacht.

Gruppe I bestand aus Personen, die dauernd in Meereshöhe (Lima) lebten. Hämatologische Beobachtungen wurden bei drei verschiedenen Gelegenheiten gemacht:

- a) Beobachtungen in Meereshöhe (Lima) (Tab. I)
- b) Beobachtungen während eines Aufenthaltes von 20 Tagen in der Höhe (Morococha - 4.540 m) (Tab. II)
- c) 30-tägige Beobachtungen der gleichen Versuchspersonen nach deren Rückkehr in Meereshöhe (Tab. III)

Gruppe II setzte sich zusammen aus Eingeborenen in grösseren Höhen (Morococha - 4.540 m) und es wurden vorgenommen:

- a) Beobachtungen in Morococha (Tab. V)
- b) Beobachtungen an zwei Versuchspersonen dieser Gruppe, die in Meereshöhe (Lima) gebracht und 5 Wochen lang beobachtet wurden (Tab. IV).

Diese Versuche wurden durchgeführt und ausgewertet von HURTADO 9) und Mitarbeitern.

Versuche in 1.800 m Höhe:

S.L. WANG 28), H. WIRZ 28) und F. VERZAR 28) stellten die O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes beim Menschen in 1.800 m Höhe und ihren Zusammenhang mit der Erythrozytenzunahme zusammen. Untersuchungen über die Wirkung von mittleren Höhen (ca. 1.800 m) auf die Zahl der roten Blutkörperchen haben gezeigt, dass der Mensch in dieser Höhe nur mit einer sehr schwachen Erythropoese (etwa $300\,000/\text{mm}^3$) reagiert, während beim Kaninchen eine sehr starke Zunahme (um $1\,000\,000/\text{mm}^3$) vorhanden ist. (Näheres über den Kaninchenversuch ist im Kapitel: Tiere aufgeführt).

Man untersuchte, ob sich dieser Unterschied mit der O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes erklären lässt, denn das könnte wertvolle Hinweise dafür geben, warum auch verschiedene Personen oft verschieden auf diese Höhe reagieren. Die Bestimmung der O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes des Menschen in der Höhe von 1.800 m hat auch noch ein besonderes Interesse. Es sind in der Literatur zwar sehr viele Bestimmungen in grossen Höhen über 3.000 m gemacht worden, aber man findet auffallend wenige aus diesem Gebiet von 1.800 m mit einem Barometerdruck um 625 mm. Im folgenden wurden deshalb Blutgasanalysen an Menschen auf 1.800 m gemacht und mit solchen auf 280 m verglichen.

Tabelle I

Blutbeobachtungen bei gesunden Personen in Meereshöhe

Vers. Person	Erythrozy. mill/cmm	Hämoglobin g/100 cc	Hamatocrit %	gesamt. g	Hämoglobin g/kg
1	5,03	15,3	44,0	840	13,0
2	4,31	14,0	41,6	627	13,9
3	4,74	15,7	46,4	754	13,4
4	4,75	16,3	47,0	771	14,8
5	5,30	16,6	48,5	976	13,0
6	4,73	15,1	46,5	741	10,7
7	4,79	15,2	44,8	828	12,0
8	5,00	15,4	45,0	980	12,6
9	4,83	14,5	41,5	815	12,9

Tabelle III

Blutbeobachtungen an 4 Versuchspersonen während eines vorübergehenden Aufenthaltes in einer Höhe von 4.540 m und nach ihrer Rückkehr nach Lima (Meereshöhe).

Vers. Person		Erythrozy. mill/cmm	Hämoglobin g/100 cc
1	Höhe	6,65	19,0
	Lima	5,23	15,1
2	Höhe	6,01	17,0
	Lima	4,98	14,8
3	Höhe	6,06	19,3
	Lima	5,40	16,0
4	Höhe	6,50	19,1
	Lima	5,44	15,6

Tabelle II

Blutbeobachtungen in Lima (Meereshöhe) und nach einem Aufenthalt in der Höhe von 4.540 m.

Vers. Person	Aufenth. - dauer (Tg)		Erythro- z. mill/cmm	Hämoglobin g/100 cc	Hämatocrit %	ges. Hämoglob.	
						g	g/kg
1	Höhe	21	6,65	19,00	54,10	1050	16,3
	Lima		5,03	15,30	44,00	840	13,2
2	Höhe	18	6,01	17,00	50,50	706	15,7
	Lima		4,31	14,00	41,60	627	13,9
3	Höhe	20	6,06	19,30	60,50	1060	18,9
	Lima		4,74	15,70	46,40	754	13,4
4	Höhe	18	6,50	19,10	54,30	905	17,4
	Lima		4,75	16,30	47,00	771	14,8
5	Höhe	7	7,21	19,20	63,00	1094	14,6
	Lima		5,30	16,60	48,50	976	13,0
6	Höhe	7	6,13	18,30	51,00	984	14,3
	Lima		4,73	15,10	46,50	741	10,7

Tabelle IV

Blutbeobachtungen bei 2 gesunden Personen, die zuerst ständig in einer Höhe von 4.540 m lebten und dann nach Lima (Meereshöhe) gebracht und beobachtet wurden.

Tage des Aufenthaltes in Meeresh.	Erythrozyten mill/cmm		Hämoglobin g/100 cc	
	Vers. P. 1	Vers. P. 2	Vers. P. 1	Vers. P. 2
1	6,59	7,65	20,4	23,5
3	5,92	7,42	19,3	21,6
6	5,70	7,14	17,8	22,2
8	5,23	7,17	-	21,8
10	5,68	7,20	17,8	21,1
13	6,07	6,84	17,8	22,2
15	5,49	7,58	17,7	21,6
17	5,28	6,74	17,4	21,4
20	5,15	6,80	17,1	20,8
22	5,47	6,87	17,3	21,4
24	5,82	7,06	17,3	21,6
27	4,94	7,46	17,1	20,7
29	4,78	6,89	16,6	20,7
31	5,02	7,00	17,4	20,6
35	5,13	6,54	17,4	20,3
38	-	6,51	-	19,8

Tabelle V

Blutbeobachtungen bei gesunden Eingeborenen in einer Höhe von 4.540 m.

Vers. Person	Erythrozy. mill/cmm	Hämoglobin g/100 cc	Hämatocrit %	gesamt. Hämoglobin	
				g	g/kg
1	8,37	25,3	79,2	1518	29,2
2	7,68	22,6	66,6	1244	24,4
3	6,91	20,7	58,2	1155	19,7
4	7,65	23,3	67,0	994	20,5
5	8,17	21,3	62,2	1160	20,2

Zu den Versuchen über die O_2 -Sättigung im arteriellen Blut des gesunden Menschen auf 1.800 m Höhe stellten sich 11 in St. Moritz (1.800 m) ansässige gesunde Personen, 3 Männer und 8 Frauen im Alter von 20 - 51 Jahren zur Verfügung.

Tabelle VI

Arterielle O_2 -Sättigung bei gesunden Menschen in St. Moritz:

Geschlecht	Alter	O_2 -Sättigung
1 männl.	37	93,1
2 weibl.	30	92,7
3 weibl.	30	92,5
4 weibl.	51	94,0
5 männl.	29	93,6
6 männl.	26	94,7
7 weibl.	51	92,2
8 weibl.	38	93,9
9 weibl.	20	92,4
10 weibl.	21	92,3
11 weibl.	39	92,0

Versuche in 4.300 m Höhe:

Aus den Forschungsarbeiten von ASMUSSEN 2) und NIELSEN 2) über die einsetzende Zunahme des O_2 -Gehaltes im Blut bei niedrigem O_2 -Druck geht folgendes hervor:

Erfolgt die Versetzung in grössere Höhen sehr rasch, so fand man, dass der Wechsel des O_2 -Gehaltes bald einsetzt und eine beträchtliche Zunahme desselben bereits nach dem 1. oder 2. Tag in der Höhe zu verzeichnen ist. Als Gründe können angegeben werden:

- a) eigentliche Zunahme der Erythrocyten
 - b) Verminderung des Plasmavolumens
- beide wurden experimentell bewiesen.

Die Blutumbildung während der Akklimatisation in grösseren Höhen kann in zwei Stufen erfolgen (SCHNEIDER 20):

"Die beobachtete Zunahme des Hämoglobins während der ersten Tage nach der Aussetzung in grösseren Höhen ist ganz oder teilweise bedingt durch einen Verlust

an Blutflüssigkeit; während der dauernde Zustand der Akklimatisierung das Ergebnis einer neuen Bildung der roten Blutkörperchen ist."

ASMUSSEN 2) und CONSOLAZIO 2) (1940) fanden auf dem Mt. Evans (4.300 m), dass bei zwei Versuchspersonen der O_2 -Gehalt in Volumprozenten schnell während der ersten zwei Tage anstieg, sich später etwas verlangsamte und dass der gesamte O_2 -Gehalt des Blutes während der ersten 4 - 6 Tage praktisch konstant blieb oder sich sogar geringfügig verminderte. Während dieser Zeit war das Blutvolumen merklich geringer als bei Meereshöhe, was zurückzuführen ist auf beträchtliche Abnahme des Plasmavolumens. Später nahm das Blutvolumen wieder zu und der gesamte O_2 -Gehalt erhöhte sich, was auf eine vermehrte Bildung der roten Blutkörperchen schliessen lässt. Diese Beobachtungen erhärten die Auffassung SCHNEIDERS 20). Als Grund kann angegeben werden:

- a) Regulierung des Körpers, mit welcher der Organismus den Prozentsatz des O_2 -Gehaltes im Blut erhöhen konnte, bis eine tatsächliche Vermehrung in der Erythrozytenbildung einsetzen konnte.
- b) Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren wegen O_2 -Mangels in den Geweben.

Versuche in 6.000 - 7.000 m Höhe:

Es ist auch von Interesse zu verfolgen, mit welcher Geschwindigkeit bei plötzlichem Höhengewinn die Hämoglobinmenge und die Erythrozytenzahl sich verändern. So hat man nach einem 16-tägigen Aufenthalt zwischen 6.000 und 7.000 m einen mittleren Anstieg des Hämoglobins von 3,7 g-% gefunden. Bei einer anderen Gelegenheit war an zwei Teilnehmern nach 6 Tagen in 5.300 m Höhe ein sprunghaftes Ansteigen von 17,0 auf 18,5 g-% zu verzeichnen. Auf eine normale Gesamtblutmenge von 5.800 ccm (SMITH 22), BELL 22) u.a. 1925) umgerechnet bedeutet diese Zunahme von 0,25 g-% täglich einen Zuwachs von 14 g Hämoglobin oder rund 85 ccm Blut.

T I E R E

Versuche in 1.800 m Höhe (VERZAR und Mitarbeiter (24))

(Vergleiche hierzu auch die Versuche am Menschen auf Seite 9).

Die O_2 -Sättigung im arteriellen Blut des Kaninchens wurde durch die nachstehenden Versuche ermittelt. Das Blut wurde durch Punktion des linken Ventrikels vom unnarkotisierten normalen Kaninchen gewonnen.

In der folgenden Tabelle sind Werte an 3 Gruppen von Kaninchen wiedergegeben. 8 Kaninchen in Basel (280 m) hatten eine O_2 -Sättigung, deren Mittel $92,8 \pm 0,86\%$ war. In St. Moritz (1.800 m) zeigte ihr Blut nur eine O_2 -Sättigung von $84,4 \pm 0,35\%$. Drei von diesen Tieren sind dieselben wie in Basel (Nr. 1, 2, 3). Die dritte Reihe der Tabelle gibt die Werte von 6 Tieren, die in St. Moritz gezüchtet waren und die deshalb als "akklimatisiert" gelten können. Die Werte liegen durchgehend höher, $88,3 \pm 0,54\%$. An fast allen Tieren in St. Moritz wurden Blutgasanalysen an 3 verschiedenen Tagen gemacht.

 O_2 -Sättigung des arteriellen Kaninchenblutes

Gruppe A			Gruppe B			Gruppe C				
einheim. Kan.			St. Moritz Kanin. v. Basel			St. Moritz einheim. Kan.				
Nr.	O ₂ -Sättg. %		Nr.	O ₂ -Sättg. %			Nr.	O ₂ -Sättg. %		
				1.	2.	3.		1.	2.	3.
1	90,0		1	88,0	85,8	85,2	14	91,3	90,4	90,6
2	94,2		2	86,8	84,3	84,3	15	98,8	90,2	89,4
3	95,8		3	84,0	80,5	82,1	16	85,3	84,4	86,7
4	95,3		9	83,9	82,6	82,9	17	87,1	86,5	86,9
5	89,6		10	84,5	84,8	84,3	18	88,1	88,3	-
6	90,6		11	84,5	84,8	84,9	19	89,8	-	-
7	91,1		12	85,2	84,1	82,8	-	-	-	-
8	94,5		13	88,5	84,0	84,0	-	-	-	-

Signifikanzberechnungen:

zwischen Gruppe A und B	9,05	0,01
zwischen Gruppe A und C	4,43	0,01
zwischen Gruppe B und C	6,06	0,01

Demnach ist in Basel (280 m) die O_2 -Sättigung im Blut der Kaninchen nicht wesentlich anders als beim Menschen, bei dem man in Basel ein Mittel von $95,1 \pm 1,0$ % gefunden hatte.

Dagegen ist bei denselben Tieren in St. Moritz nur 84,4 % O_2 im Blut vorhanden, während, (wie aus der Tabelle auf Seite 13 hervorgeht) beim Menschen 93,1 % gefunden wurden. Diese Werte sind nicht nur darum vergleichbar, weil sie am selben Ort gemacht wurden, sondern auch deshalb, weil sie zur selben Zeit mit derselben Methodik und von denselben Untersuchern durchgeführt sind.

Es kann deshalb als bewiesen angesehen werden, dass das Kaninchen schon auf dieser Höhe von 1.800 m eine sehr geringe O_2 -Sättigung des arteriellen Blutes hat.

Man fand ebenfalls auf dem Jungfrauoch beim Menschen eine Erythrozytenzunahme auf 6 bis 6,5 Millionen, ähnlich wie beim Kaninchen schon bei 1.800 m. Interessant ist, dass die in St. Moritz gezüchteten Kaninchen 88,3 % O_2 , also eine günstigere Sättigung haben als die nicht akklimatisierten Kaninchen. Aber die Sättigung bleibt unter der des Menschen in St. Moritz oder der Kaninchen in Basel. Zur Beurteilung der Differenz der Werte ist es von Wichtigkeit zu wissen, dass streng geachtet wurde, dass die Tiere in Basel und in St. Moritz dasselbe Trockenfutter, Heu und auch Wasser wie in Basel bekamen. Auch die akklimatisierten, einheimischen Tiere, die in Reihe 3 der Tabelle aufgeführt sind, erhielten dieses Futter.

Versuche in 1.800 m, 3.500 m und 4.500 m Höhe

ROTTA stellte bei Versuchen mit Ratten folgende Durchschnittszahlen der roten Blutkörperchen in Millionen per Kubikmillimeter Blut fest:

Zeit (Wochen)	1.800 m	3.500 m	4.500 m
Anfangsblutkörperzahl	6,5	6,0	6,5
1	7,2	6,5	7,2
2	7,1	7,9	7,2
3	7,5	7,5	9,5
5	7,7	8,1	11,2
6			11,0
7	8,1	9,3	11,0
10	8,3	9,9	12,3

Zeit (Wochen)	1.800 m	3.500 m	4.500 m
von diesen Höhen wurden die Tiere auf 1.800 m zurückge- bracht			
11	7,6	9,3	12,3
12	7,8	8,4	
14	7,8	8,4	9,6
16			9,9
20	8,0	8,5	9,8
23	8,0	8,5	9,6

Durchschnittshämoglobinwert in gm/100 ccm Blut bei Ratten:

Zeit (Wochen)	1.800 m	3.500 m	4.500 m
Anfangs-Hb-Werte	11,8	11,0	12,0
1	13,4	13,4	14,2
3	12,7	15,8	16,7
5	13,8	16,5	18,3
7	13,0	16,5	19,1
8	12,5	16,8	19,4
10	13,7	13,1	17,7
die Tiere wurden auf 1.800 m zurückgebracht			
11			16,3
12	13,8	14,2	
16	13,6	14,2	16,2
18	13,6	14,4	16,9
20	13,6	14,3	
23	13,6	14,4	16,4

Versuche in einer Höhe von 5.400 m:

ALTLAND 1) und HIGHMAN 1) setzten 53 männl. und weibl. Ratten in einer Höhe von 5.400 m aus. Die Ratten hatten ein Alter von 14 - 540 Tagen und wurden tägl. 4 Stunden lang ausgesetzt. Es erfolgte eine Zunahme des Blutzentrifugalwertes und des Hämoglobingehaltes im Blut, wobei bei den männl. Ratten eine grössere Zunahme (Blutzentrifugalwert 78, Hämoglobin 23 gm/100 cc) zu verzeichnen

war als bei den weiblichen (Blutzentrifugalwert 70, Hämoglobin 20 gm/100 cc). Diese Blutwerte blieben bei gleicher Höhe 1 Jahr ziemlich konstant, während nach dieser Zeit eine beträchtliche Abnahme derselben beobachtet wurde.

Versuche in 5.300 m und 6.300 m Höhe:

Ähnliche Versuche machte ROTTA mit Hunden und kam zu folgenden Ergebnissen:

Das gesamte zirkulierende Hämoglobin betrug 11,0 gm/kg bei Meereshöhe; 15,4 gm/kg bei einer Höhe von ca. 5.000 m. Bei 8 Hunden wurden innerhalb einer Zeitspanne von 25 Wochen ähnliche Versuche angestellt. In den ersten 4 Wochen wurden die Hunde auf Meereshöhe gehalten und dann auf 5.300 m und allmählich auf 6.300 m gebracht. Auf dieser Höhe wurden die Hunde 10 bis 12 Wochen lang gehalten. Nach dieser Zeit wurden die Tiere wieder auf die Ausgangshöhe gebracht und weitere 8 Wochen lang beobachtet.

Versuche mit einem Hund, vor, während und nach der Adaption an eine Höhe von 6.300 m:

Versuchs- tag	Tage der Aussetzg.	Hb gm/100 ml	gesamte Hb gm	Zahl der r. Blutkörp. %
1	vorher	14,8	214	43,0
8	vorher	14,0	200	40,7
15	2	16,7	244	49,0
21	8	18,8	270	54,7
32	19	22,1	351	62,0
41	28	23,7	418	67,3
53	40	24,1	432	68,2
63	50	24,2	434	68,1
76	63	25,2	438	71,6
82	5 nachher	21,8	359	62,7
90	13 nachher	19,6	334	58,0
98	21 nachher	17,2	275	51,5
104	27 nachher	16,5	247	47,7
112	35 nachher	14,8	225	42,1
119	42 nachher	13,6	202	39,0

Versuche in 6.000 m Höhe:

Ratten wurden täglich 4 Stunden lang in 6.000 m Höhe ausgesetzt. Die Analyse des Rattenblutes ergab, dass die "Hämatocrit-Werte" bei beiden Geschlechtern während der Vor-Pubertätsperiode in ähnlichem Masse anstiegen, aber dass nach 70 Tagen die Durchschnittshematokritwerte der Weibchen ungefähr bei 70 konstant blieben, während die der Männchen bis ca. 78 anstiegen, was statistisch gesehen, ein beträchtlicher Unterschied zu denen der Weibchen ist. Ein ähnlicher Unterschied bei den Männchen und Weibchen wurde auch beim Vergleich des Hämoglobingehaltes offenbar.

Bei den einzelnen Tieren gab es Unterschiede in den Hematocrit- und Hämoglobinhöchstwerten. Wurden jedoch die Blutuntersuchungen bei einer Ratte in gleichmässigen Abständen vorgenommen, so ergaben sich relativ konstante Werte für die Zeit von 100 bis 375 Tagen. So zeigte z.B. Ratte YM einen Hämoglobinwert von

22,6 gm/100 cc Blut bei einem Alter von 100 Tagen
 22,4 gm/100 cc Blut bei einem Alter von 156 Tagen
 23,5 gm/100 cc Blut bei einem Alter von 200 Tagen
 22,3 gm/100 cc Blut bei einem Alter von 300 Tagen
 21,8 gm/100 cc Blut bei einem Alter von 374 Tagen

Während der Periode der "maximum polycythemia", zeigten die Männchen eine Zunahme der Hämoglobin- und Hematocritwerte von ca. 56 % und die Weibchen von ca. 40% gegenüber den nichtausgesetzten Ratten.

Bei einem anderen Versuch wurden 51 Albinoratten 9 Wochen lang 1 Stunde täglich in einer Höhe von ca. 6.000 m ausgesetzt. Die Erythrozytenanzahl war bei den ausgesetzten Tieren nicht wesentlich verschieden von der bei den nicht ausgesetzten. Die Durchschnittszahl betrug 8.040.000 im ersten Fall und 8.020.000 im zweiten Fall. Diese Werte liegen innerhalb der normalen Grenzen für Albinoratten im Alter von ca. 20 Wochen. Der Hämoglobingehalt des Blutes jedoch, war erheblich vermehrt (14,5 %). Es mag folgewidrig erscheinen, dass sich die Erythrozytenanzahl nicht auch entsprechend erhöhte. Tatsache ist jedoch, dass VAN LIERE 13) und STICKNEY 13) eine Zunahme von 84 % in der Erythrozytenanzahl bei Hunden fanden, die 17 Wochen lang in einer Höhe von 6.000 m ausgesetzt worden waren.

Der Vorteil für den Organismus durch die Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blut ohne die Erhöhung der Erythrozytenanzahl ist offensichtlich, da durch eine Vermehrung der roten Blutkörperchen das Blut dickflüssiger wird, wie HURTADO nachgewiesen hat. Dies ist entschieden ein nachteiliger Faktor, da eine erhöhte Arbeitsleistung vom Zirkulationssystem gefordert wird.

Versuche in 8.000 m Höhe:

Bei 4 Versuchshunden betrug das Durchschnittsvolumen der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) vor der Aussetzung in luftverdünntem Raum 54,4 %, die Anzahl der roten Blutkörperchen betrug 9,2 Millionen. Während der Aussetzung in Unterdruck von 18 bis 55 Tagen (39 Tage durchschnittlich) nahm das Volumen der roten Blutkörperchen bis auf 69,4 % zu, die Anzahl der roten Blutkörperchen stieg auf 12,6 Millionen. Während der nachfolgenden Zeit von 35 bis 70 Tagen fiel der Durchschnittshämatokrit-Wert bis auf 55,9 %.

Aus der folgenden Tabelle ist der Wechsel in der Anzahl der roten Blutkörperchen und beim Hämatokritwert in normalen Hunden ersichtlich, die wiederholt in Luftunterdruckkammern (einer Höhe von ca. 8.000 m entsprechend) gebracht wurden und zwar an 5 Tagen in der Woche, jeweils 4 Stunden lang.

Nr.	Aussetzg. Dauer Tage	Hämatokrit Volum-%	r. Blutkörp. pro cmm
5	vorher	54,0	
	33	63,2	12,0
	55	75,0	
6	vorher	55,5	9,0
	44	68,6	
	70 nicht ausges.	52,5	
1	vorher	52,6	9,5
	40	68,2	13,2
	35 nicht ausges.	60,2	
7	vorher	56,0	9,2
	22	61,5	
	50 nicht ausges.	55,0	
	18	66,0	

Versuche in 8.000 m Höhe:

Die vorliegenden Versuche beziehen sich auf Ratten und Mäuse, die in der Unterdruckkammer an einen Luftdruck von 280 mm, der einer Höhe von 8.000 m entspricht, langsam gewöhnt worden sind.

Man hat von dieser Versuchsanordnung erwartet, dass sie die Erscheinungen, die bei den bisher untersuchten Luftverdünnungen in Höhen von etwa 4.000 m beobachtet worden sind, in besonders ausgeprägter Weise zeigen würde und dass dadurch manche Zweifel, die noch geblieben sind, der Aufklärung nähergebracht

werden könnten.

Man hat auch eine Reihe von Versuchen angestellt, bei denen die Tiere ohne langsame Gewöhnung der verdünnten Luft der Unterdruckkammer ausgesetzt wurden.

1. RATTENVERSUCHE

Normale Ratten

Nr.	Hb in ccm	Bk-Zahl 10^6
1	10,4	10,13
2	10,4	10,13
3	9,7	8,97
4	9,5	8,62
5	8,4	8,37
6	10,5	9,75
7	9,6	9,19
8	9,2	9,89
9	9,4	9,38
10	9,1	7,82
11	9,4	9,52

Akklimatisierte Ratten

Nr.	Versuchsdauer Tage	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6
12	28	11,2	11,27
13	28	12,4	12,38
14	21	12,8	13,00
15	28	12,4	11,15
16	21	13,0	13,80
17	19	13,2	11,01
18	14	11,1	11,04
19	20	16,1	17,84
20	21	11,4	10,89

Ratten bei akuter Luftverdünnung

Die Tiere wurden ohne längere Eingewöhnung, innerhalb weniger Stunden, einem Luftdruck von 280 mm ausgesetzt. Trotz der Kürze der Einwirkung der verdünnten Luft ist eine Vermehrung des Gesamthämoglobins nicht zu verkennen.

Nr.	Versuchsdauer	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6
	Tage		
21	4	10,9	10,96
22	5	10,6	10,06
23	5	11,4	10,31
24	6	11,2	11,33

Reakklimateisierte Ratten

Die Tiere wurden aus der verdünnten Luft wieder in normale Verhältnisse zurückgebracht.

Nr.	Dauer der Akk Reakk		Hb im ccm	Bk-Zahl 10 ⁶
25	18	10	12,2	12,24
26	18	11	11,0	11,85
27	28	20	9,5	10,30

2. MÄUSEVERSUCHE

Normale Mäuse

Nr.	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6
1	7,6	11,27
2	11,2	13,10
3	9,0	9,67
4	8,2	11,50
5	10,6	12,13
6	9,0	11,06
7	11,0	12,61

Akklimatisierte Mäuse

Nr.	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6	Versuchsdauer
			Tage
8	14,4	16,30	31
9	14,6	16,53	15
10	13,4	14,29	18
11	12,2	14,51	18
12	15,0	14,71	19
13	13,2	16,95	25
14	14,6	17,14	17
15	16,2	16,35	17

Mäuse bei akuter Luftverdünnung

Nr.	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6	Versuchsdauer
			Tage
16	9,8	10,02	1
17	9,8	12,45	1
18	9,1	11,06	2
19	10,8	12,93	3
20	10,7	13,01	4
21	10,6	15,44	4
22	9,0	11,57	5
23	11,0	11,86	7
24	9,6	10,35	8
25	8,0	11,84	9
26	11,8	14,99	11

Reakklimatisierte Mäuse

Nr.	Hb im ccm	Bk-Zahl 10^6	Dauer der	
			Akk	Reakk
27	12,6	14,97	20	2
28	13,6	15,90	20	2
29	11,0	13,18	14	6
30	11,4	13,38	20	11
31	10,3	13,61	20	18

Noch immer erweckt die Vermehrung der roten Blutkörperchen in verdünnter Luft allgemeines Interesse, obgleich die Tatsache selbst schon im vorigen Jahrhundert bekannt war. Bis zu etwa 4.000 m Höhe entsprechenden Luftverdünnungen ist ihre Zahl bestimmt worden, wenn man nur die Untersuchungen berücksichtigt, bei denen eine längere Einwirkung der Luftverdünnung nach vorhergegangener Eingewöhnung stattgefunden hat. Wer erwartet hatte, bei obigen Versuchstieren, die an viel stärkere Luftverdünnungen gewöhnt waren, extreme Zahlen für die Blutkörperchenvermehrung zu finden, sieht sich enttäuscht. Die nähere Betrachtung lehrt, dass eine Grenze der Blutkörperchenvermehrung verhältnismässig früh erreicht werden muss. Die Blutzellen nehmen im normalen Blut bis zu 50 % des Blutvolumens ein, wobei die Zahlen für verschiedene Tierarten in gewissen Grenzen variieren. Bei einer Vermehrung der Blutkörperchen etwa auf das Doppelte ist die Grenze des physikalisch Möglichen bereits erreicht, es liegt ein ausschliesslich aus Blutkörperchen bestehender Brei vor. Für den Organismus ist die Grenze der Blutkörperchenvermehrung offenbar viel früher gegeben, wobei die mit zunehmender Erythrozytenzahl rasch wachsende Viscosität des Blutes den entscheidenden Faktor darstellen dürfte. Aus obigen Mittelzahlen ergibt sich die Vermehrung der Erythrozyten zu 34 % bei den akklimatisierten Ratten und zu 37 % bei den Mäusen.

B E S P R E C H U N G

In der Einleitung wurde dargelegt, dass es das Ziel der vorliegenden Untersuchung sei, einen Vergleich von Erythrozytenzahlen im Blut, wie sie bei Höhenanpassung festgestellt wurden, mit den im gleichen Falle theoretisch zu erwartenden Erythrozytenzahlen anzustellen. Dieser Vergleich soll Antwort auf die Frage geben, ob die vermehrte Erythrozytenneubildung bei herabgesenktem Sauerstoffpartiardruck in der atmosphärischen Luft den dadurch bedingten Sauerstoffmangel im Blut voll kompensiert, d. h. ob das Sauerstoffbindungsvermögen des Gesamtblutes infolge der Erythrozyten- und Haemoglobinneubildung bei Höhenanpassung ebenso gross ist wie bei atmosphärischem Normaldruck.

Tatsächlich beobachtete Erythrozytenzahlen und Haemoglobinwerte bei Höhenaufenthalt wurden im vorhergehenden Abschnitt aus der Literatur zusammengestellt. Zur Errechnung der entsprechenden theoretisch zu verwertenden Zahlen wird von folgender Überlegung ausgegangen: Die Menge von Oxyhaemoglobin im Gesamtblut muss in verschiedenen Meereshöhen gleich sein, wenn das Sauerstoffpartiardruckgefälle zwischen Blut und Geweben konstant bleiben soll. Da das Sauerstoffbindungsvermögen des Haemoglobins mit Verminderung des Sauerstoffpartiardrucks in der Alveolarluft entsprechend der Dissoziationskurve des Oxyhae-

moglobins abnimmt, muss bei Höhengedhalt eine grössere Menge Gesamthaemoglobin vorhanden sein als unter Normalbedingungen, damit die gleiche Menge Oxyhaemoglobin gebildet werden kann. Vorausgesetzt wird also, dass die Beziehung gültig ist:

$$(1) \quad \text{OHbg}_O = \text{OHbg}_h \quad [9]$$

(OHbg_O = Gesamtmenge Oxyhaemoglobin im Blut in der ursprünglichen Aufenthaltshöhe O

OHbg_h = Gesamtmenge Oxyhaemoglobin im Blut in der neuen Aufenthaltshöhe h)

Die im Gesamtblut vorhandene Menge Oxyhaemoglobin ergibt sich aus der Haemoglobinmenge im Gesamtblut und der prozentuellen Sauerstoffsättigung des Haemoglobins für die jeweilige Höhe:

$$(2) \quad \text{OHbg}_O = \text{Hbg}_O \cdot S_O \quad [9]$$

$$\text{und } \text{OHbg}_h = \text{Hbg}_h \cdot S_h \quad [9]$$

(Hbg_O und Hbg_h = Gesamtmenge Haemoglobin im Blut in den Höhen O und h,

S_O und S_h = prozentuelle Sauerstoffsättigung des Haemoglobins in den Höhen O

und h entsprechend der Dissoziationskurve des Oxyhaemoglobins).

Aus (1) und (2) folgt:

$$(3a) \quad \text{Hbg}_O S_O = \text{Hbg}_h \cdot S_h$$

Durch Umstellung von (3a) wird die theoretisch zu fordernde Haemoglobinmenge im Gesamtblut erhalten, welche die gleiche Oxyhaemoglobinmenge unter dem verminderten Sauerstoffpartiardruck in der Höhe h liefert, die in der Höhe O vorhanden war:

$$(3b) \quad \text{Hbg}_{ht} = \text{Hbg}_O \cdot \frac{S_O}{S_h}$$

(Hbg_{ht} = theoretisch nach (3b) errechnete Haemoglobinmenge im Gesamtblut,

in Tab. VII gegenübergestellt der praktisch bestimmten Menge in der Höhe h Hbg_h).

Die in gleicher Weise theoretisch zu fordernde Zahl von Erythrozyten im Kubikmillimeter ergibt sich durch folgende Überlegungen: Die Erythrozytenzahl im Gesamtblut wird durch Multiplikation der Erythrozytenzahl / mm^3 mit der Gesamtblutmenge (ausgedrückt in mm^3) erhalten.

$$(7) \quad B = \frac{\text{Hbg}}{\text{Hb}} \cdot 100 \left[\text{cm}^3 \right]$$

Sind, wie es bei den meisten Untersuchungen der Fall ist, nicht alle für die geschilderten Berechnungen notwendigen Grössen bestimmt worden, so lässt sich ein Anhalt für die theoretisch zu erwartenden Werte von Haemoglobin und Erythrozytenzahl nur unter zwei Annahmen gewinnen: 1. dass die Gesamtblutmenge (B) in der Höhe unverändert bleibt; 2. dass sich bei Höhenaufenthalt auch der Gehalt des einzelnen Erythrozyten an Haemoglobin (C) nicht ändert, dass also der Farbeindex gleich bleibt. Die theoretisch zu erwartenden Zahlen ergeben sich dann für das Haemoglobin nach der Gleichung (3) und für die Zahl der Erythrozyten/mm³ nach

$$(8) \quad E_{\text{ht}} = E_o \frac{S_o}{S_h}.$$

Die Zulässigkeit der beiden Annahmen muss freilich erst geprüft werden. Gelegenheit dazu bieten die erwähnten Untersuchungsergebnisse von HURTADO 9), die in Tab. VII zusammen mit den Resultaten der hier angestellten Berechnungen zusammengestellt sind.

Zunächst sollen diese Ergebnisse jedoch unter den Gesichtspunkten überprüft werden, die sich aus der Fragestellung der vorliegenden Arbeit ergeben. Tab. VII enthält in den Spalten I, II, III, V, VI, VII, VIII, XXIII und XXIV die von HURTADO 9) gemessenen Werte in Meereshöhe (Lima) und nach 1 - 3 - wöchigem Aufenthalt in 4540 m Höhe (Anden) bei 6 Versuchspersonen (Vp): II und III die Zahl der Erythrozyten/mm³, V und VI die Haemoglobinmenge (g in 100 cm³ Blut), VII und VIII die Haemoglobinmenge im Gesamtblut in Gramm, XXIII und XXIV die Haematokritwerte. In den Spalten IV und IX sind die hauptsächlich interessierenden, theoretisch zu erwartenden Werte für Erythrozytenzahl/mm³ und Gesamthaemoglobinmenge aufgeführt, wie sie nach den Gleichungen (3b) und (5b) berechnet werden. Die dafür benutzten Grössen der Gesamtblutmenge und des Haemoglobingehaltes des einzelnen Erythrozyten, die sich aus den Tabellen von HURTADO 9) nach den Gleichungen (6) und (7) gewinnen lassen, sind in den Spalten X - XIII angegeben. Weiterhin wurden noch folgende Werte in Tabelle VII aufgenommen: in Spalten XIV und XV die Umrechnung der gegebenen Haemoglobinmengen/100 cm³ Blut in Sahli-Prozent (16 g/100 cm³ = 100%), in den Spalten XVI und XVII der daraus und aus den gegebenen Erythrozytenzahlen/mm³ abgeleitete Farbeindex, sowie in den Spalten XVIII und XIX die den Werten in den Spalten VII und VIII entsprechenden Mengen von Oxyhaemoglobin im Gesamtblut in Gramm. Schliesslich sind in Tab. VII noch folgende Vergleichswerte enthalten: in Spalte XX die nach Gleichung (8) unter den oben erläuterten Voraus-

setzungen berechneten theoretisch zu erwartenden Erythrozytenzahlen/mm³, sowie in den Spalten XXI und XXII die der Spalte IX entsprechenden Werte der theoretisch zu erwartenden Haemoglobinmenge ausgedrückt in g/100 cm³ bzw. Sahli-Prozent.

Die Aufenthaltsdauer in der Höhe betrug bei den verschiedenen Versuchspersonen: Vp 1 21 Tage, Vp 2 und 4 18 Tage, Vp 5 und 6 7 Tage, Vp 3 20 Tage. - Die Sauerstoffsättigung des Haemoglobins in Meereshöhe (S_o) und in 4540 m Höhe (S_h) wurden der von DILL 4), TALBOTT 4) und CONSOLAZIO 4) angegebenen Mittelkurve entnommen; danach betragen S_o 96,5 %, S_h 81,7 %. Das Verhältnis S_o / S_h , welches als konstanter Faktor in den Gleichungen (3 b) und (8) auftritt, besitzt den Zahlenwert 1,181.

Tab. VII zeigt zunächst, dass der Höhengaufenthalt bei allen 6 Versuchspersonen zu einer Zunahme der Erythrozytenzahl/mm³ (Spalten II und III) und der Haemoglobinmenge/100 cm³ Blut (Spalten V und VI) sowie der Haemoglobinmenge im Gesamtblut (Spalten VII und VIII) geführt hat. Die Zunahme der betreffenden Werte, ausgedrückt in Prozent der Werte in Meereshöhe, schwankt von Versuchsperson zu Versuchsperson. Die Schwankungsbreite liegt für die Erythrozytenzahl/mm³ zwischen 25,4 und 39,5 %, für das Haemoglobin/100 cm³ Blut zwischen 15,8 und 24,2 % und für das Gesamthaemoglobin zwischen 12,1 und 40,2 %, wie die in der folgenden Tabelle VIII gegebene Übersicht zeigt.

Tabelle VIII

Vp	$E_h = +\%$ No. von E_o	$Hb_h = +\%$ von Hb_o	$Hbg_h = +\%$ von Hbg_o	Haematokrit h $= +\%$ von " o	Aufenthalts- dauer in der Höhe (Tage)
1	25,4	24,2	25	23	21
2	39,5	21,5	12,7	21,5	18
3	28,1	23	40,2	30,4	20
4	36,9	17,2	17,4	15,3	18
5	36,1	15,8	12,1	29,9	7
6	29,7	21,2	32,8	9,7	7

In dieser Tabelle ist in der letzten Spalte die Aufenthaltsdauer der Versuchspersonen in der Höhe angegeben. Offensichtlich besteht kein Zusammenhang zwischen der Länge des Aufenthaltes in der Höhe und dem Ausmass der prozentuellen Änderung der Erythrozyten- und Haemoglobinwerte. Verhältnismässig grosse und kleine Änderungen finden sich sowohl bei Versuchspersonen, die nur 1 Woche, wie bei Versuchspersonen, die 3 oder annähernd 3 Wochen in der Höhe lebten (s. z.B. Spalte Hb_{H_1} Vp 3 und 6 einerseits und Vp 2 und 5 andererseits). Es darf geschlossen werden, dass bei grundsätzlich gleicher Richtung der Blutveränderungen im Verlauf der Höhenanpassung erhebliche individuelle Schwankungen in der Geschwindigkeit ihres zeitlichen Ablaufes bestehen.

Es ist bekannt, dass die Zeit bis zur endgültigen Einstellung von Erythrozytenzahl und Haemoglobin auf eine bestimmte Höhe wesentlich länger als die Beobachtungszeiten von HURTADO 9) sind. So stellte z.B. W. BRENDL 3) bei Aufenthalt in Höhen über 4000 m bis zu 6 Wochen noch eine Zunahme des Haemoglobins fest. Ebenso wurden von U. LUFT 14) bei Aufenthalt in 4000 - 7000 m Höhe eine ständige Zunahme von Erythrozytenzahl und Haemoglobin während der Dauer von 2 Monaten beobachtet. Es darf also wohl angenommen werden, dass sich sämtliche 6 Versuchspersonen von HURTADO 9) in Hinsicht auf die Blutveränderungen in der Höhe noch nicht in einem steady state befunden haben. Andererseits darf nach den früher erwähnten Untersuchungen von SCHÖNHOLZER und LÜTHY 21) als sicher angesehen werden, dass sich die Versuchspersonen bereits in der zweiten, durch Blutneubildung gegenüber Depotausschwemmung gekennzeichneten Phase der Höhenanpassung befanden. Diese Feststellungen zusammen mit der Tatsache, dass im zeitlichen Ablauf der Prozesse mit erheblichen individuellen Schwankungen zu rechnen ist, ist von Bedeutung für die Auswertung der im Sinne der hier gegebenen Fragestellung hauptsächlich interessierenden Ergebnisse.

Betrachtet man nämlich, statt wie üblich und bisher besprochen, nicht nur die Zunahme der Absolutwerte von Erythrozytenzahl und Haemoglobinmenge, sondern die im Gesamtblut vorhandene Menge von Oxyhaemoglobin bei Höhengaufenthalt, so ergibt sich ein völlig anderes Bild. Die Spalten XVIII und XIX der Tab. VII zeigen, dass die Oxyhaemoglobinmenge im Gesamtblut in der Höhe zum Beobachtungszeitpunkt nur bei 3 Versuchspersonen zugenommen hat (Vp. 1, 3, 6), während sie bei den anderen 3 Versuchspersonen geringer ist als in Meereshöhe. Bei einer der drei Personen aus der ersten Gruppe ist die Zunahme der Oxyhaemoglobinmenge sehr gering (2,1 % des Wertes in Meereshöhe), bei den anderen beiden beträgt die Zunahme 8,3 und 15 % des Ausgangswertes.

In der Hälfte der Beobachtungsfälle ist demnach die eingetretene Vermehrung der Haemoglobinmenge im Blut nicht ausreichend, um die zuvor in Meereshöhe

vorhandene Oxyhaemoglobinmenge entsprechend dem in der Höhe verminderten Sauerstoff-Bindungsvermögen des Haemoglobins sicherzustellen. Diese Verhältnisse spiegeln sich auch beim Vergleich der Spalten VIII und IX der Tabelle VII wieder: bei den 3 Versuchspersonen der zuletzt genannten Gruppe (Vp. 2, 4, 5) liegt der in der Höhe tatsächlich beobachtete Wert des Gesamthaemoglobin unter dem nach Gleichung (3 b) berechneten, theoretisch für eine völlige Kompensation des verringerten atmosphärischen O_2 -Partiardruckes notwendigen Wert.

Bei derselben Gruppe von Versuchspersonen bleibt, wie die Spalten III und IV der Tab. VII zeigen, die beobachtete Zahl der Erythrozyten/ mm^3 Blut hinter der nach Gleichung (5 b) theoretisch zu erwartenden Zahl zurück, während sie in der ersten Gruppe (Vp. 1, 3, 6) grösser als diese ist. Es finden sich demnach gekoppelt: ausreichende oder sogar überschüssende Kompensation des verringerten O_2 -Partiardruckes in der Höhe durch Haemoglobineubildung mit einer über das theoretisch zu fordernde Soll hinausgehenden Zahl von Erythrozyten/ mm^3 und umgekehrt.

Die Tatsache, dass es in der Hälfte der hier beobachteten Fälle zu einer überschüssenden Haemoglobin- und Erythrozytenneubildung im Laufe des Höhengaufenthaltes gekommen ist, scheint gegen die in der Einleitung dargelegte Arbeitshypothese zu sprechen, es handle sich bei der Anregung der Erythropoese durch verminderten Sauerstoff-Partiardruck in der atmosphärischen Luft um einen im cellularen Bereich ablaufenden Regelvorgang. Erst die Durcharbeitung des gesamten Problems der Höhenanpassung lässt jedoch erkennen, dass allein auf dem hier gewählten Weg der rechnerischen Auswertung von Untersuchungen des Haemoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl in zwei verschiedenen Aufenthaltshöhen eine eindeutige Antwort auf die aufgeworfene Frage nicht zu erhalten ist.

Messungen des Haemoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl im Blut geben nur einen momentanen Zustand wieder und sagen nichts über den vorhergehenden und folgenden Ablauf der Kompensationsvorgänge aus. Unvollständige Kompensation des Sauerstoffmangels infolge - noch - ungenügender Haemoglobineubildung ist sicher mit gesteigerter Erythropoese verbunden, wie aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht, bei denen in gleicher Höhe die Erythrozytenzahl wiederholt kontrolliert wurde (s. z.B. die von HURTADO 9) in Tab. II zusammengestellten Ergebnisse und U. LUFT 14)). Die "Momentaufnahme" des Blutstatus zeigt jedoch unter Umständen eine hinter der theoretischen Erwartung zurückbleibende Erythrozytenzahl. Auf der anderen Seite wäre es denkbar, dass bei erfolgter überschüssender Haemoglobineubildung die Erythrozytenzahl eine abfallende Tendenz zeigt, wenn auch im Momentanzustand eine gegenüber dem theoretischen Soll noch erhöhte Zahl gefunden wird. Beobachtungen darüber fehlen jedoch in der Literatur.

Weiterhin ist zu bedenken, dass aus Blutuntersuchungen allein garnicht geschlossen werden kann, ob eine beobachtete Vermehrung von Haemoglobin und Erythrozytenzahl über das theoretisch erwartete Soll hinaus wirklich eine überschüssende Kompensation auf den Sauerstoffmangelreiz darstellt, wie etwa die überschüssende Antikörperbildung auf Antigeneinwirkung, die ebenfalls im Bereich des Blutes in Erscheinung tritt. Bei den bisherigen Betrachtungen wurde stillschweigend vorausgesetzt, dass der Sauerstoffbedarf des Organismus in den beiden Vergleichshöhen derselbe ist. Ist jedoch der Sauerstoffbedarf in der Höhe grösser als in der ursprünglichen Aufenthaltshöhe, dann kann die vermeintlich überschüssende Haemoglobinvermehrung durchaus noch eine unvollständige Kompensation bedeuten. Untersuchungen über den Grundumsatz bei Höhengaufenthalt sind nicht bekannt. BRENDEL 3) gewann bei einer Himalayaexpedition Anhaltswerte für den Sauerstoffverbrauch bei Ruhe und fand teils normale, teils erhöhte Werte. Es erscheint jedoch zumindest sehr wahrscheinlich, dass der Leistungsumsatz wenigstens bei Hochgebirgsexpeditionen - und bei solchen wurden die meisten der besprochenen Blutuntersuchungen angestellt - erheblich über dem bei Aufenthalt im Flachland liegt. Nicht nur die beim Bergsteigen erhöhte Muskeltätigkeit, sondern auch die mit der Höhenanpassung verbundenen Mehrleistungen von Atmung und Kreislauf sowie die erforderliche Angleichung des Wärmehaushaltes an niedrige Umgebungstemperaturen machen einen vermehrten Leistungsumsatz wahrscheinlich.

Bemerkenswert scheinen in diesem Zusammenhang auch Beobachtungen von BRENDEL 3), der bei sechswöchigem Aufenthalt in Höhen über 4000 m bzw. nach dreiwöchigem Aufenthalt in Höhen zwischen 5500 und 7000 m Maximalwerte des Haemoglobins im Blut fand, während im weiteren Verlauf der Expedition trotz weiteren Aufenthalts in Höhen über 6000 m der Haemoglobingehalt/100 cm³ Blut deutlich abfiel. Diese Tatsache weist darauf hin, dass selbst nach derartig langen Beobachtungszeiten wahrscheinlich ein steady state noch nicht erreicht war, also auch noch kein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen am Vorgang der Höhenanpassung beteiligten Regulationssystemen, wie Atmung, Kreislauf, Sauerstoff- und Kohlensäuretransportsystem im Blut, Sauerstoffutilisation der Gewebe, bestanden hat. Die Erkennung des Bestehens eines Restreizes im früher dargelegten Sinne für das haematopoetische System ist jedoch nur möglich, wenn sich dieses selbst im steady state befindet.

Leider wurden bei den im vorhergehenden Absatz erwähnten Untersuchungen von BRENDEL 3) die Erythrozyten nicht gezählt, so dass selbst der Versuch einer Auswertung im Sinne der hier gegebenen Fragestellung nach Art der in Tabelle VII zusammengestellten Berechnungen nicht möglich ist. Früher wurde auseinandergelegt, dass ein solcher Versuch vielleicht auch dann unternommen werden könnte, wenn nur - wie es meist der Fall ist - Erythrozytenzahl/mm³ und Haemoglobin-

menge/100 cm³ Blut gegeben sind. Es müssten dann die beiden Annahmen gemacht werden, Gesamtblutmenge und Haemoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten blieben auch in der Höhe unverändert. Die Unzulässigkeit dieser Annahmen zeigt sich jedoch bei einem Vergleich der Spalten X und XI sowie XII und XIII der Tab. VII, in denen die in Meereshöhe und in 4540 m Höhe beobachteten Werte von Gesamtblutmenge und Haemoglobingehalt, wie sie bei Berechnung nach den Gleichungen (6) und (7) gewonnen wurden, einander gegenübergestellt sind. Sie kommt auch im Verhalten des Farbeindex (Spalten XVI und XVII) zum Ausdruck. Schliesslich ergibt der Vergleich zwischen Spalte XX und Spalte IV eine z. T. beträchtliche Diskrepanz zwischen den nach Gl. (8) und den nach Gl. (5 b) berechneten, theoretisch in der Höhe zu erwartenden Erythrozytenzahlen/mm³.

Es wurde deshalb darauf verzichtet, weitere Berechnungen aus Literaturangaben anzustellen, die nur Haemoglobinbestimmungen üblicher Art und Erythrozytenzahlen/mm³ enthalten. Nur die Ergebnisse von HURTADO 9) erlauben es, von der Oxyhaemoglobinmenge im Gesamtblut auszugehen und die dann unerlässlich notwendigen Werte der Gesamtblutmenge und des Haemoglobingehaltes des einzelnen Erythrocyten zu ermitteln, wenn die theoretisch für eine volle Kompensation des Sauerstoffmangels notwendige Zahl von Erythrozyten/mm³ berechnet werden soll. Auch die in dieser Arbeit zusammengestellten Beobachtungen an Tieren bieten diese Möglichkeit nicht.

T A B E L L E VII

I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV
VP.	E_o	E_h	E_{ht}	Hb_o	Hb_h	Hbg_o	Hbg_h	Hbg_{ht}	B_o	B_h	G_o	G_h	$Sahli_o$	$Sahli_h$	$F.L._o$	$F.L._h$	$OHbg_o$	$OHbg_h$	$E_o \cdot \frac{S_o}{S_h}$	Hb_{ht}	$Sahli_{ht}$	$Haema-$ $tokrit_o$	$Haema-$ $tokrit_h$
No.	$\cdot 10^6 / mm^3$	$\cdot 10^6 / mm^3$	$\cdot 10^6 / mm^3$	$g/100cm^3$	$g/100cm^3$	g	g	g	1	1	$g \cdot 10^{-12}$	$g \cdot 10^{-12}$	%	%			g		$\cdot 10^6 / mm^3$	$g/100cm^3$	%	%	%
1	5,3	6,65	6,29	15,3	19,0	840	1050	992	5,49	5,52	30,4	28,6	96,7	118,8	0,96	0,89	840	858	5,94	18,1	113,1	44	54,1
2	4,31	6,01	6,29	14,0	17,0	627	706	740	4,48	4,16	32,5	28,3	87,5	106,2	1,01	0,88	627	577	5,09	16,5	103,2	41,6	50,5
3	4,74	6,06	5,08	15,7	19,3	754	1060	890	4,8	5,49	33,2	31,9	98,3	120,8	1,03	1,05	754	866	5,59	18,6	116,2	46,4	60,5
4	4,75	6,5	6,54	16,3	19,1	771	905	910	4,73	4,74	34,4	29,4	102,0	119,3	1,07	0,92	771	739	5,61	19,3	120,8	47,0	54,3
5	5,3	7,21	8,3	16,6	19,2	976	1094	1152	5,88	5,7	31,4	26,7	103,9	120,0	0,98	0,83	976	894	6,26	19,6	122,5	48,5	63,0
6	4,73	6,13	5,45	15,1	18,3	741	984	875	4,91	5,37	31,9	29,9	94,5	114,3	1,0	0,93	741	804	5,59	17,8	111,2	46,5	51,0

Z U S A M M E N F A S S U N G

1) Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es zu prüfen, ob sich die Gültigkeit einer von R. WAGNER aufgestellten Arbeitshypothese aus in der Literatur vorhandenen Angaben beweisen lässt. Danach soll die bei vermindertem Sauerstoff-Partiardruck in der atmosphärischen Luft (z. B. bei Aufenthalt in grossen Höhen) einsetzende Vermehrung der Erythrozyten und des Hämoglobins im Blut das Ergebnis eines biologischen Regelvorganges sein; dann muss zur Aufrechterhaltung der Höhenpolyglobulie ein Restreiz, d. h. eine nicht vollständige Kompensation der bei Abnahme des Sauerstoff-Partiardruckes verminderten Sauerstoffkapazität des Blutes bestehen bleiben. Die Hypothese setzt voraus, dass:

- a) infolge der Verlängerung des Diffusionsweges der zentralgelegene Zellkern zuerst in Sauerstoffnot gerät, die auf ihn als Reiz für die Einleitung der Zellteilung wirksam ist;
- b) die erythropoethischen Zellen eine gegenüber allen anderen Zellen des Organismus höhere Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel besitzen.

2) Ausgehend von der Annahme, dass die gesamte Oxyhämoglobinmenge im Blut bei Aufenthalt in grossen Höhen ebenso gross sein muss wie in Meereshöhe, und aufgrund der Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins werden Gleichungen entwickelt, die es gestatten, die für eine vollständige Kompensation des verminderten Sauerstoff-Partiardruckes in der Luft notwendigen Erythrozytenzahlen und Hämoglobinmengen zu berechnen. Dabei müssen für die Berechnung der Erythrozytenzahl die Gesamtblutmenge und der Hämoglobingehalt des Blutes bekannt sein.

3) Diese Bedingung wird bei den aus der Literatur zusammengestellten Untersuchungen nur von einer Beobachtungsreihe erfüllt. Ihre Ergebnisse, die bei denselben Versuchspersonen in Lima (Meereshöhe) und in den Anden (4.540 m) gewonnen wurden, werden in der unter 2) genannten Weise rechnerisch ausgewertet. Der Vergleich der errechneten und der tatsächlich beobachteten Erythrozytenzahlen und Hämoglobinwerte ergibt, dass nach 7 - 21 Tagen in der Hälfte der Beobachtungsfälle eine überschüssende, in der anderen Hälfte eine nicht ausreichende Kompensation des Sauerstoffmangels in der Höhe durch Blutneubildung vorhanden war.

4) Es wird diskutiert, ob die in der Hälfte der Fälle beobachtete Überkompensation wirklich eine über den Bedarf des Organismus hinausgehende Neubildung von Erythrozyten und Hämoglobin darstellt, oder ob nicht infolge gesteigerten Sauerstoffbedarfs bei Höhengaufenthalt tatsächlich auch hier eine nicht ausreichende

Kompensation vorliegt.

5) Es wird geschlossen, dass aus den in der Literatur vorliegenden Beobachtungen von Blutveränderungen bei Höhengaufenthalt weder Beweis noch Gegenbeweis der erwähnten Arbeitshypothese erbracht werden kann. Dies wäre nur möglich, wenn durch die Untersuchungen alle erforderlichen Beobachtungsgrundlagen geliefert würden, wozu auch Messungen des Sauerstoffverbrauches bei Höhengaufenthalt gehören, und wenn zum Zeitpunkt der Untersuchungen ein steady state der Höhenanpassung erreicht worden ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALTLAND, H.D. und HIGHMAN
Am. J. Physiol 117, 92 (1939)
- 2) ASMUSSEN, E. und CONSOLAZIO, F.
Amer. J. Physiol. 132, 555 (1941)
- 3) BRENDDEL, W. Pflügers Archiv, 263, 227 (1956)
- 4) DILL, D.B., TALBOTT, J.H. und CONSOLAZIO, W.V.
Man at high altitudes, J. biol. chem., 118 649 (1937)
- 5) DRISCHEL, H. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 6) GÖPFERT, H. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 7) HENSEL, H. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 8) v. HOLST, E. Verh. dtsch. Ges. Naturf. u. Ärzte 96, 1 (1950)
- 9) HURTADO, A. Amer. J. Physiol 100, 487 (1932)
- 10) HURTADO, A., ROTTA, A.M.D., MERINO, C.B.S., PONS, J.B.S.
Amer. J. med. Sci., 194, 708 (1937)
- 11) KRUPSKI, A. u. ALMASY, F.
Helv. med. Acta, 4, 94 (1937)
- 12) KÜPFMÜLLER, K. Arch. elektr. Üb., 7, 71 (1953)
- 13) van LIERE u. STICKNEY
Amer. J. of Hematology, 5, 100 (1950)
- 14) LUFT, U.C. Ergeb. Physiol., 44, 256 (1941)
- 15) MITTELSTAEDT, H. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 16) POKLEKOWSKI, G. Z. Naturforsch., 11, 1 (1956)
- 17) RANKE, O.F. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 18) ROTTA, A. Amer. J. Physiol., 114, 83 (1937)

- 19) SCHAEFER, H. Regelungsvorgänge in der Biologie
München 1956: Oldenbourg
- 20) SCHNEIDER, E.C. Amer. J. Physiol., 40, 380 (1916)
- 21) SCHÖNHOLZER, C. u. LÜTHY, K.
Helv. Physiol. Acta. 2, Suppl. III, 81, (1949)
- 22) SMITH, H., BELL, A., ARNOLD, H. u. CARRIER, E.
Amer. J. Physiol., 71, 395 (1924)
- 23) THAUER, R. 5. Neurovegetat. Sympos. Wien (1954)
- 24) VERZAR, F. Höhenklima-Forschungen des Basler Physiolog. Institutes, Basel (1945)
- 25) VIAULT, F. C.R. Acad. Sci. (Paris), 111, 917, (1890)
- 26) WAGNER, R. Z. Biol. 83, 59 u. 120 (1925)
Z. Biol. 86, 367 u. 397 (1927)
Naturwiss. 37, 128 (1950)
Probleme u. Beispiele biolog. Regelung
Stuttgart 1954: Thime
Z. Biol. 109, 367 (1957)
Naturwiss. 44, 97 (1957)
- 27) WAGNER, R. u. BLEICHERT, A.
Naturwiss. 44, 227 (1957)
- 28) WANG, S.I., WIRZ, H. u. VERZAR, F.
Schw. med. Wschr. 82 (1951)
- 29) WIENER, N. Cybernetics New York 1948, Wiley
- 30) WIESINGER u. ABBÜHL Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 2,
Suppl. III, 95 (1944)

Herzlich danken möchte ich Herrn Professor Dr. R. WAGNER für die Überlassung der Arbeit, und Herrn Priv. Doz. Dr. E. KAPAL, der mir als Doktorvater bei der Abfassung der Arbeit stets mit aufrichtigen Ratschlägen und wertvoller Hilfe zur Seite stand.

L E B E N S L A U F

Am 12. Juni 1935 wurde ich als Sohn des persischen Obersten Ali-Asghar SHIRVANI-NEJAD und seiner Ehefrau Malak in Tabriz/Iran geboren.

Nach der Volksschule besuchte ich das Gymnasium in Teheran und legte im Juni 1954 das Abitur ab. Im November 1954 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand im Februar 1957 das Physikum. Am 3. Juni 1960 legte ich das Staatsexamen in München ab.

